



LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE
Patent Office of the Republic of Latvia

APLIECĪBA
Certificate

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Pieteikuma Nr.
Application No. **P - 03 - 87**

Apliecinām, ka šeit pievienotie dokumenti ir nākamajā lapā aprakstītā Latvijas Republikas Patentu valdē iesniegtā pieteikuma dokumentu precizas kopijas:

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia

Latvijas Republikas Patentu valdes direktora uzdevumā
For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

M. Strautzele
Valsts reģistru un dokumentācijas departamenta direktore
Director of Department of State Registers & Documentation

Rīgā, 2006. gada 09. janvārī

BEST AVAILABLE COPY

LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE

Rīga, Citadeles iela 7(70)
✉ Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV 1010 Latvija

Telefons: 7099618
Fax +371 7099650

APLIECĪBAS 2. LAPA Sheet 2 of the Certificate

IZRAKSTS NO REĢISTRA Extract of Register

Mūsu šifrs
P-03-87

Mūsu datums
04.08.2003

(21) Pieteikuma numurs:
Application number:

P-03-87

(22) Pieteikuma datums:
Date of filing :

2003. gada 04. augusts

(71) Pieteicējs(i):
Applicant(s):

**Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"; Krustpils iela 53,
Rīga LV-1057, LV**

(54) Izgudrojuma nosaukums:
Title of the invention:

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazinij)propionāta nehigroskopiskie sāļi,
to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz
to bāzes**

IZRAKSTA BEIGAS
End of Extract



LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE

Citadeles iela 7 (70), Rīga

Pasta adrese:

a/k 824, Rīga, LV 1010, Latvija

Telefons 7027643

Fax +371 7027690

Adresāts:

Kaspars PUBULIS, GRINDEKS, publiskā A/S
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Latvija

PAZIŅOJUMS (R2)

Jūsu šifrs

PG/PT-MILD-1

Mūsu šifrs

P-03-87

Mūsu datums

04.08.2003

Informējam Jūs, ka sakarā ar zemākminēto pieteikumu par izgudrojuma patenta izsniegšanu

(21) Pieteik. P-03-87

(22) Pieteik. dat. 04.08.2003

(72) izgudrotājs

Ivars KALVINŠ, Lībiešu iela 25, Ikšķile, LV-5052, LV

Anatolijs BIRMANS, Ozolciema iela 46/3-15, Rīga, LV-1058, LV

(71) pieteicējs

GRINDEKS, publiskā A/S, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, LV

(54) 3-(2,2,2-Trimetilhidrazinij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas paņēmieni
un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes**(lūdzam Jūs informēt Patentu valdi par ievērotajām kļūdām)****Latvijas Republikas Patentu valdē ir saņemti sekojoši materiāli:**

iesniegums par patenta izdošanu izgudrojumam

3 eks.

dokuments par pieteikuma nodevas samaksu

Ls 50,- + Ls 150,-

izgudrojuma apraksts

3 eks.

izgudrojuma formula

3 eks.

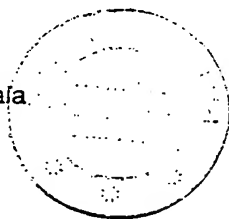
izgudrojuma referāts

3 eks.

citi dokumenti

diskete

Valsts Reģistru nodaļa



Eksperte

A. Dišlere

SAŅEMŠANAS DATUMS	SAŅEMŠANAS Nr. <i>P-03-87</i>	21 PIETEIKUMA Nr.
22 PIETEIKUMA DATUMS	51 ISK INDEKSI	TRŪKSTOŠO DOK. SAŅEMŠANAS DATUMS PAPILDINĀJUMU SAŅEMŠANAS DATUMS

**LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDEI**

Citadeles iela 7 / 70, Rīga
 Pasta adrese:
 a/k 824, Rīga, LV-1010, Latvija
 Tālr.: +371 7027676
 Fakss: +371 7027690

**IESNIEGUMS
PAR PATENTA PIEŠKIRŠANU
IZGUDROJUMAM**
 PATENT
 APPLICATION

PIETEIKUMA ŠIFRS
(JA VĒLAMŠ)

[PG/PT-MILD-1]

54 UZ PIEVIENOTO DOKUMENTU PAMATA LŪDZU PIEŠKIRT PATENTU IZGUDROJUMAM AR NOSAUKUMU
**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīn)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas paņēmieni
 un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.**

71 IZGUDROJUMA PIETEICĒJS / PIETEICĒJI (PAREDZAMĀS PATENTA ĪPAŠNIEKS / ĪPAŠNIEKI)
 (JURIDISKĀM PERS. – UZŅĒMUMA NOSAUKUMS; FIZISKĀM PERS. – VĀRDS, UZVĀRDS)
Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"
Reģ.Nr.000303493

DZĪVES / ATRAŠANĀS VIETA, VALSTS (KODS)
**Krustpils 53, Rīga, LV-1057,
 Latvija (LV)**

LŪDZU NOTEIKT IZGUDROJUMA PRIORITĀTI

☐ KONVENCIJAS PRIORITĀTE

31 DOK. Nr.

33 VALSTS (KODS)

32 DATUMS

☐ IZSTĀDES PRIORITĀTE; DOKUMENTA VEIDS

23 DATUMS

72 IZGUDROTĀJS / IZGUDROTĀJI
 (VĀRDS, UZVĀRDS)
Ivars Kalviņš

Anatolijs Birmans

DZĪVES VIETA, VALSTS (KODS)

**Lībiešu iela 25, Ikšķile, Latvija
 (LV)**

**Ozolciema iela 46/3-15, Rīga,
 Latvija (LV)**

ŠIS IESNIEGUMS ATTIECAS UZ

☐ IZDALĪTU PIETEIKUMU

62 PAMATPIETEIKUMA Nr.

PAMATPIETEIKUMA DATUMS

74 PĀRSTĀVIS (VĀRDS, UZVārds)

ADRESE, VALSTS (KODS)

REGISTRA Nr.

ĢEN. PILNVARAS Nr.

DATUMS

TĀLRUNIS

70 ADRESE SARAKSTĒI
(ADRESĀTA VĀRDS, UZVārds)

Kaspars Pubulis

ADRESE, PASTA INDEKSS

Krustpils 53, Rīga, LV-
1057 Latvija

TĀLRUNIS 3717083506 FAKSS 3717139948

PIELIKUMĀ:

1. ☒ IZGUDROJUMA APRAKSTS
2. ☒ IZGUDROJUMA FORMULA
3. ☐ RASĒJUMI U. TML. MATERIĀLI
4. ☐ DOKUMENTU TULKOJUMI LATVIEŠU VALODĀ
5. ☒ KOPSAVILKUMS
6. ☒ DOKUMENTS PAR NODEVAS SAMAKSU
7. ☐ DOKUMENTS PAR PRIORITĀTES TIESĪBĀM
8. ☐ TIESĪBU NODOŠANAS AKTS VAI TML. DOKUMENTS
9. ☐ PILNVARA
10. ☒ CITI DOKUMENTI (NOSAUKT): PC diskete 1.gab

UZ 10 LAPĀM 3 EKS.

UZ 3 LAPĀM 3 EKS.

UZ LAPĀM 3 EKS.

UZ LAPĀM 3 EKS.

3 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

PIETEICĒJA / PĀRSTĀVJA
PARAKSTS

VĀRDS, UZVārds, AMATS

Valdis Jākobsons, valdes priekšs.

(Z.V.)

AIZPILDĪŠANAS DATUMS 04.08.2003

LŪDZU NEUZRĀDĪT MANI KĀ IZGUDROJUMA AUTORU DOKUMENTOS UN MATERIĀLOS, KAS ATTIECAS UZ PATENTA
IZDOŠANU ŠIM IZGUDROJUMAM.

PARAKSTS, PARAKSTI

VĀRDS, UZVārds

IZGUDROJUMA APRAKSTS

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas
paņēmiens un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.**

Izgudrojums attiecas uz nehigroskopiskiem 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta sāļiem ar kopējo formulu, $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābju anjons kas izvēlēts no grupas, sastāv no skābā orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta un/vai skābā pamoāta, orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un palielināta termiskā izturība. Šis izgudrojums attiecas arī uz šādu sāļu iegūšanas paņēmienu un uz farmaceitiskajām kompozīcijām, kas satur šos sāļus.

3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts ir atklāts ASV patentā Nr.4481218.

Ir labi zināms, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts tā dihidrāta formā (ši viela pazīstama ar starptautisko nepatentēto nosaukumu Meldonium), tiek plaši lietots kā viela, kas regulē karnitīna un gamma-butirotbetaīna koncentrāciju attiecības organismā un tādējādi arī tauksābju beta-oksidācijas ātrumu (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).*

Pateicoties šīm īpašībām, Meldonium (ar reģistrētu preču zīmi „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛПРОНАТ®”) tiek plaši lietots medicīnā kā antiīšēmisks un stressprotektīvs līdzeklis pie dažādām sirds asinsvadu saslimšanām un citām patoloģijām, kas saistītas ar audu išēmizāciju. (P.C.Карпов, О.А.Кошельская, А.В.Врублевский, А.А.Соколов, А.Т.Тепляков, И.Скарда, В.Дзерве, Д.Клинцаре, А.Витолс, У.Калвиньш, И.Калвиньш, Л.Матвея, Д.Урбане. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000 , Vol.6, - P.69-74.) (angliski: R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky,

A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.)

5 Tomēr viens no galvenajiem šīs darbīgās vielas trūkumiem ir tas, ka Meldoniums, kas kristāliskā formā ir dihidrāts, ir samērā higroskopisks savienojums. Meldoniuma dihidrāta masa jau pēc 24 stundām 100% mitrumā uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 10% un viela izveido sīrupu.

10 Diemžēl, Meldoniums nav arī īpaši termiski stabila viela, jo sildot tas ātri zaudē kristālhidrāta veidā saistīto ūdeni. Savukārt bezūdens Meldoniuma forma ir nestabila un ekstrēmi higroskopiska. Šādā formā šis savienojums ātri iekrāsojas un iegūst specifisku nepatīkamu smaržu. Tātad, Meldoniuma kristālhidrāta higroskopicitāte un termiskā nestabilitāte ir būtisks šīs vielas trūkums, kas ierobežo iespējas no šī savienojuma izgatavot dažādas perorālās un ārējas pielietošanas
15 ārstnieciskās formas. Pie tam Meldoniuma kristālhidrāts aktīvi zaudē ūdeni jau pie 40-45°C. Tas nozīmē, ka dotā preparāta ārstnieciskās formas, ja tās satur Meldoniuma kristālhidrātu, zemēs ar kārstu klimatu ir visai grūti ilgstoši uzglabāt.

Tā kā Meldoniuma kristālhidrāts nav īpaši piemērots zāļu formu izgatavošanai, tad šī izgudrojuma mērķis bija atrast Meldoniuma citas
20 farmakoloģiski akceptējamās savienojumu formas, kuras būtu nehigroskopiskas un ilgstoši uzglabājamās jebkurā klimatiskajā zonā.

Ir zināms, ka aminoskābju betaīnu sāļi parasti ir samērā noturīgas vielas. Tāpat ir zināms, ka šie sāļi labi šķīst ūdenī, un sāļu iegūšanai izvēloties farmakoloģiski akceptējamās skābes, šo sāļu bioloģiskā iedarbība parasti neatšķiras
25 no to veidojošā izejas savienojuma iedarbības.

Tomēr Meldoniuma sāļi kā ar vienkāršākām, tā divbāziskām, tā arī trīsbāziskām farmaceitiski akceptējamām skābēm ir tikpat higroskopiski vai pat vēl higroskopiskāki nekā pats Meldoniuma dihidrāts. Pie tam daudzi no tiem vispār nav iegūstami kristāliskā formā, jo veido stiklveida masas ar dažādu ūdens saturu tajos.

Higroskopiski ir kā stipru, tā vāju skābju sāļi, tādi kā Meldoniuma sulfāts, hidrohenhlorīds, acetāts, laktāts, citrāts, fumarāts, malonāts, maleināts, tā arī daudzu citu farmaceitiski akceptējamu skābju sāļi. Līdz ar to šo sāļu lietošanai farmaceitisko kompozīciju izgatavošanai nav priekšrocību attiecībā uz Meldoniuma dihidrātu.

Pārsteidzošā kārtā mēs negaidīti atklājām, ka šajā ziņā izņēmums ir dažu farmaceitiski akceptējamo daudzbazisko skābju Meldoniuma skābie sāļi, kas izrādījās praktiski nehigroskopiski, kaut arī labi šķīst ūdenī. Mēs atklājām, ka šie savienojumi ir arī ļoti stabili, ilgstoši uzglabājot tos kā istabas temperatūrā, tā arī pie temperatūrām vismaz līdz 50 grādiem pēc Celsija. Tāpat negaidīti izrādījās, ka arī tāda visai specifiska vienbaziskā skābe kā orotskābe, arī veido nehigroskopisku Meldoniuma sāli. Termiski izturīgāki par Meldoniuma dihidrātu izrādījās vairums no patentējamiem sāļiem.

Meldoniums arī no šiem sāļiem pie perorālas lietošanas uzsūcas labi, un tāpēc šie sāļi ir daudz piemērotāki dažādu zāļu formu izgatavošanā nekā higroskopiskais un termiski labīlais Meldoniuma dihidrāts. Tas bija visai negaidīts atklājums, jo nebija nekāda teorētiska pamatojuma, kāpēc mēs varētu sagaidīt, ka daudzbazisko skābju Meldoniuma skābju sāļiem vai orotātam vajadzētu atšķirties no citiem sāļiem pēc to higroskopicitātes, jo arī tie labi šķīst ūdenī.

Šo sāļu iegūšanai var lietot sekojošus paņēmienus. Meldoniuma dihidrātu izšķīdina ūdenī vai citā piemērotā šķīdinātājā un tam pievieno ekvimolāru daudzumu daudzbaziskas skābes, kas izvēlēta no rindas, kas sastāv no fumārskābes, fosforskābes, sērskābes, asparagīnskābes, citronskābes, pienskābes, maleīnskābes, skābeņskābes vai orotskābes (pēdējo ņem pusmolārā daudzumā) un maisa pie temperatūras no 20 līdz 50 grādiem pēc Celsija līdz izveidojas attiecīgā sāls. Otrajā tehnoloģiskajā stādijā Meldoniuma sāļus ietvaicē līdz sausam vai liofilizē, ja tas nepieciešams. Trešajā tehnoloģiskajā stādijā, ja nepieciešams, iegūtos sāļus pārkristalizē no piemērota šķīdinātāja.

Minētos sāļus var iegūt arī no Meldoniuma ražošanas pusprodukta – 3(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta metil vai etilēstera attiecīgajiem sāļiem, pirmajā tehnoloģiskajā tos sildot ūdens vai ūdens – spirta šķīdumos ar attiecīgajām skābēm un tālāk apstrādājot, izdalot un attīrot analogi pirmajam iegūšanas paņēmienam.

5 Sekojoši, bet nelimitējoši piemēri ilustrē dažu Meldoniuma sāļu iegūšanu atbilstoši šim izgudrojumam.

Vispārējā sāļu iegūšanas metode no Meldoniuma dihidrāta. Meldoniuma dihidrātu un skābi maisot izšķīdina nelielā daudzumā ūdens pie 40-50°C. Iegūto šķīdumu ietvaicē vakuumā pie 40-50°C. Iegūtajai masai (visbiežāk tas ir viskozs
10 sīrups) pievieno acetonu vai acetonitrilu un saberž. Izkritušo kristālisko masu maisa acetonā vai acetonitrilā vairākas stundas, filtrē, mazgā ar acetonu vai acetonitrilu, žāvē vakuumā istabas temperatūrā.

Paraugu higroskopiskuma testi tika veikti nosakot H₂O saturu pirms testa un pēc 24 stundām 100% mitrumā (uzglabājot slēgtā traukā virs ūdens). Meldoniuma
15 dihidrāts šādos apstākļos 24 stundu laikā piesaista 10% ūdens (pēc masas pieauguma). Ūdens saturs tika noteikts titrējot pēc Fišera metodes, bet gadījumos, kad viela izplūst - pēc parauga masas pieauguma.

Patentējamo izgudrojumu ilustrē, bet neierobežo sekojoši sāļu piemēri, kas iegūti pēc augšminētā paņēmiena:

20 **Meldoniuma orotāts (1:1).** T_{kus} 211-214°C. ¹H NMR spektrs (D₂O), δ, ppm: 2.56 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.29 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.18 (1H, s, -CH=). Atrasts, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Aprēķināts, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53. Sākotnējais H₂O saturs paraugā 0.3919%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

25 **Meldoniuma fosfāts (1:1).** T_{kus} 158-160°C. ¹H NMR spektrs (D₂O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺) Atrasts, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33 Aprēķināts, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47. Sākotnējais H₂O saturs paraugā 0.0762%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

Meldoniuma fumarāts (1:1). T_{kus} 140-142°C. ^1H NMR spektrs, δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2); 3.29 (2H, t, CH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.72 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Aprēķināts, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.18%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs
5 nemainās.

Meldoniuma oksalāts (1:1). T_{kus} 123-125°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Aprēķināts, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.1661%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 3.1211%.

10 **Meldoniuma maleāts (1:1).** T_{kus} 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Aprēķināts, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.387%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 4.6844%.

15 **Meldoniuma orotāts (2:1).** T_{kus} 148-150°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Aprēķināts, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 7.6175%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 6.4%).

20 **Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 2:1; $\times \text{H}_2\text{O}$).** T_{kus} 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 3.98 un 4.31 - divi zemas intensitātes singleti, mukskābes protoni. Atrasts, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Aprēķināts, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 3.0414%; pēc 24 stundām 100% mitrumā -
25 7.6830%.

Meldoniuma pamoāts (1:1; $\times \text{H}_2\text{O}$). Meldoniuma dihidrātu (5.46 g, 30 mmol) un pamojskābi (5.82 g, 15 mmol) sajauc ar ūdeni un acetonu (15 + 15 ml), iegūto suspensiju ietvaicē, atlikušajai viskozai masai pielej klāt 30-40 ml toluola, saberž un atkārtoti ietvaicē. Ja atlikums nav pietiekami sauss, apstrādi ar toluolu
30 atkārt.

T_{kuš} 128-133°C (sadal.). ¹H NMR spektrs (DMSO-d₆), δ, ppm: 2.41 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.14 (2H, t, CH₂N); 3.25 (9H, s, Me₃N⁺); 4.75 (2H, s, -CH₂-(pam.)); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Atrasts, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Aprēķināts, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07. Sākotnējais H₂O saturs 1.71%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 9%.

Meldoniuma sulfāts (2:1). T_{kuš} 180-182°C (sadal.). ¹H NMR spektrs (D₂O), δ, ppm: 2.60 (4H, t, 2 × CH₂COO⁻); 3.30 (4H, t, 2 × CH₂N); 3.35 (18H, s, 2 × Me₃N⁺). Atrasts, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Aprēķināts: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21. Sākotnējais H₂O saturs paraugā 0.313%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 11.8%.

Meldoniuma dihloroacetāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 86-88°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-\text{CHCl}_2$). Atrasts, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Aprēķināts: C 34.92; H 5.86; N 10.18. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.17%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 12%.

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 1:1). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.71 and 3.98 - divi zemas intensitātes singleti, mazšķīstošas mukskābes protoni. Atrasts, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Aprēķināts, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.98%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 12.8%.

Meldoniuma fumarāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 156-158°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.53 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 6.65 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-_{(\text{fumārsk.})}$). Atrasts, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Aprēķināts, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.5136%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 13.4707%.

Meldoniuma 2-aminoctānsulfonāts (taurāts; 1:1; $\times 1.5\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš.}}$ 190-193°C (ar sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.18-3.30 (4H, m, $\text{NCH}_2(\text{meld.}) + \text{CH}_2(\text{taur.})$); 3.34 (9H, s, Me_3N^+); 3.42 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{taur.})$). Atrasts, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Aprēķināts, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

5 Sākotnējais H_2O saturs paraugā 9.4824%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 17.0854%.

Meldoniuma maleāts (2:1). $T_{\text{kuš.}}$ 104-106°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.54 (4H, t, CH_2COO^-); 3.30 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.42 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Aprēķināts: C 47.05; H 7.90; N 13.72.

10 Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.3595%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

Meldoniuma *L*-(+)-aspartāts (1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš.}}$ 146-148°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (2H, t, CH_2COO^-); 2.70-2.99 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{asp.})$); 3.27 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.95 (1H, dd, CHNH_2). Atrasts, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03.

15 Aprēķināts, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33. Sākotnējais H_2O saturs 12.5%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

Meldoniuma kreatināts (1:1; $\times 3\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš.}}$ 227-228°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.03 (3H, s, $\text{NMe}(\text{kreatīns})$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.92 (2H, s, $\text{NCH}_2(\text{kreatīns})$). Sākotnējais H_2O saturs 15.8%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

20

Meldoniuma sulfāts (1:1). $T_{\text{kuš.}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.62 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10.

25 Aprēķināts: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.4189%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

Meldoniuma magnija sukcināts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). T_{kus} 135-140°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarsk.)); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 36.66; H 7.28; N 8.37. Aprēķināts: C 37.23; H 6.87; N 8.68.

5. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 10.1215%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

Meldoniuma magnija citrāts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$) (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). T_{kus} 195-200°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+).

10. Atrasts, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96. Aprēķināts: C 36.34; H 6.10; N 7.06. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 9.45%; pēc 24 stundām 100% mitrumā izplūst.

Daudzi Meldoniuma sāļi pat pēc vairākkārtīgas apstrādes ar sausu acetonu un ilgstošas stāvēšanas aukstumā veido viskozas sīrupa vai stiklveida masas, piemēram:

15. **Meldoniuma citrāts (1:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma citrāts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

20. **Meldoniuma sukcināts (1:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, CH_2 (meldon.)); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarskābe)); 3.27 (2H, t, CH_2 (meldon.)); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma sukcināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarskābe)); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

25.

Meldoniuma adipināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$ (adip.)); 2.28-2.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$ (adip.)); 2.45 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.24 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.34 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma tartrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}_{(\text{vinsk.})}$).

Meldoniuma laktāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}_{(\text{piensk.})}$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{mildr.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}_{(\text{piensk.})}$).

Šis izgudrojums attiecas arī uz farmaceitiskajām kompozīcijām, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no izgudrojumā minētajiem nehigroskopiskajiem Meldoniuma sāļiem un farmaceitiski akceptējamās cietās un (vai) šķidrās palīgvielas, kādas lieto zāļu formu izgatavošanā. Priekšroka tiek dota cietajām kompozīcijām, kurās ir piemērotas, lai izgatavotu orāli ievadāmas ārstnieciskās formas, kā arī sīrupiem un šķīdumiem, kas satur patentējamās sāļus un palīgvielas.

Piemēram, viena no iespējamām farmaceitiskajām kompozīcijām, kas ilustrē doto izgudrojumu, ir sekojoša kompozīcija tablešu ražošanai:

Meldoniuma nehigroskopiskā sāls

15	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Ciete	mg 20
	Talks	mg 10
	Ca-stearāts	mg 1
	Kopā	mg 531

Kapsulu ražošanai piemērotas kompozīcijas sastāva ilustrācija ir sekojoša:

Meldoniuma nehigroskopiskā sāls

20	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Laktoze	mg 66
25	Ciete	mg 26
	Talks	mg 7
	Ca-stearāts	mg 3
	Kopā	mg 602

Gadījumā, ja aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas injekciju veidā vai pilienu, sirupa vai dzēriena veidā perorāli, farmaceitiskā kompozīcija satur Meldoniuma sāli pēc šī izgudrojuma pēc kopējā daudzuma 0,5 līdz 60% pēc svara un kādu no farmaceitiski pieļaujamiem šķīdinātājiem, piemēram - destilētu ūdeni, izotonisko, glikozes vai buferšķīdumu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas tabletēs, kapletēs, dražejās, granulās, pulveros vai kapsulās, tās satur Meldoniuma nehigroskopisko sāli pēc kopējā daudzuma no 0,5 līdz 5 gr tabletē, kapletē, dražejā, kapsulā vai vienā porcijā pulvera vai granulu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas transkutāni, to saturs ziedē vai plāksterī ir 0,5 -40 % pēc svara.

IZGUDROJUMA FORMULA

1. 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta sāļi ar kopējo formulu:
11. $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no skābā orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta, un/vai skābā pamoāta, orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un palielināta termiskā izturība.
- 10 2. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais orotāts
3. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fumarāts.
- 15 4. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fosfāts.
5. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais oksalāts
6. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais maleāts
- 20 7. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais pamoāts
8. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta orotāts
9. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta galaktarāts
- 25 10. Sāļi ar kopējo formulu $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no sulfāta, dihloracetāta, skābā galaktarāta, fumarāta, taurāta, maleāta, skābā aspartāta, kreatināta, skābā sulfāta, magnija

sukcināta, skābā citrāta, citrāta, sukcināta, skābā sukcināta, adipināta, skābā tartrāta un laktāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar palielinātu termisko izturību.

11. Farmaceitiska kompozīcija, kas atšķiras ar to, ka bez farmaceitiski pieļaujamām pildvielām un (vai) šķīdinātājiem tā kā darbīgo vielu satur vismaz vienu 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopisko sāli pēc punkta 1.-10. 0,5-95% pēc svara.
12. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta perorālai vai sublingvālai ievadīšanai un tai ir tabletes (ar vai bez pārklājuma), kapsulas, kapletes, daržejas, granulas, pulvera vai šķīduma forma, kura satur darbīgo vielu 0,1-5,0 gr pēc svara katrā tabletē, kapsulā, dražejā, granulu vai pulvera devā, vai arī tas ir 0,5-40% šķīdums vai sīrups perorālai ievadīšanai.
13. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11 vai punkta 12, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no vielu grupas, kas sastāv no stearīnskābes un tās sāļiem, laktozes, glikozes, saharozes, cietes, talka, augu eļļām, polietilēnglikoliem, mikrokristāliskās celulozes, aerosola, aromatizatoriem, garšvielām, krāsvielām, etilspirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
14. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta parenterālai ievadīšanai un tai ir injekciju šķīduma forma, kas satur darbīgo vielu 5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamu šķīdinātāju.
15. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 14, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamais šķīdinātājs ir izvēlēts no šķīdinātāju grupas, kas satur destilētu ūdeni, izotonisko šķīdumu, buferšķīdumu vai glikozes šķīdumu, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
16. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas transkutānai ievadīšanai un tai ir ziedes, krēma, gela, emulsijas, šķīduma vai plākstera forma, kas satur darbīgo vielu 0,5-40 % pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.

17. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 16, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, konservantiem, emulgatoriem, stabilizatoriem, poraina polimēra materiāla, dimetilsulfoksīda, spirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
18. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas rektālai ievadīšanai supozitoriju vai mikroklizmu veidā, kas satur darbīgo vielu 0,5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.
19. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 18, kas atšķiras ar to, ka, farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, ūdens, konservantiem, emulgatoriem un stabilizatoriem, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
20. Sāļu pēc punkta 1-10 iegūšanas paņēmieni, kas atšķiras ar to, ka patentējamās sāļus iegūst no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta un attiecīgās farmaceitiski akceptējamās skābes, tos pie temperatūras no 20-50°C sajaucot minimāli iespējamā daudzumā piemērota šķīdinātāja, kas izvēlēts no polāro šķīdinātāju grupas, kas sastāv no ūdens, acetona vai dimetilsulfoksīda, un pēc reakcijas beigām produktu izdalot un attīrot ar pazīstamiem tehnoloģiskiem paņēmieniem.

KOPSAVILKUMS

Aprakstīti jauni 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi un to iegūšanas
panēmiens un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes. Sāļu kopējā formula ir
 $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X ir skābes anjons ir izvēlēts no farmaceitiski
akceptējamu skābju grupas. Īpaši piemēroti dažādu ārstniecisko formu ražošanā ir
praktiski nehigroskopiskie skābie fumārskābes, fosforskābes, orotskābes,
skābeņskābes, maleīnskābes, pamoīkskābes 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta
sāļi, kā arī 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta orotāts un galaktarāts.
Izgudrojumā aprakstītas arī jaunas farmaceitiskas kompozīcijas, kas satur
nehigroskopiskos 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļus orālai, parentērālai,
subkutānai, transdermālai vai rektālai ievadīšanai.

Prakses vietā Rīgā, Blaumaņa ielā 21, 2006. gada 16. janvārī, es, zvērināts notārs Dace Čaklā, apliecinu šī noraksta atbilstību uzrādītajam dokumentam. Uzrādītajā dokumentā labojumu, svītrojumu, piemetinājumu, dzēsumu un citu īpatnību nebija. Dokumentu apliecināšanai uzrādīja zvērināts tulks **NADEŽDA KLIMOVIČA**.
Zvērināts notārs nepārbauda iesniegto dokumentu izdošanas likumību, bet pārbauda tikai to atbilstību uzrādītajiem dokumentiem (Notariāta likuma 119.pants.)

Iereģistrēts ar Nr. 1229

Iekasēts:

valsts nodeva Ls 0,95

amatatlīdzība Ls 5,70

PVN 18 % Ls 1,03

kopā Ls 7,68



Zvērināts notārs

Dace Čaklā

Caurauklotas un numurētas

(divas pedsmt)

Zvērināts notārs



PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA

CERTIFICATE

Application No. P – 03 – 87

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia

For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

paraksts

M. Strautzele
Director of Department of State Registers & Documentation

Riga, 9 January 2006

Sheet 2 of the Certificate

Extract of Register

Our code
P-03-87

Our date
2003-08-04

(21) Application number: **P-03-87**

(22) Date of filing: **4 August 2003**

(71) Applicant(s): **Public Joint Stock Company "Grindeks"; Krustpils Street 53, Riga, LV-1057, LV**

(54) Title of the invention: **3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Non-hygroscopic Salts, Method of Producing and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis.**

End of Extract

Stamp: PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA

PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA
Citadeles Street 7 (70), Riga
Post address: Telephone: 7027643
P.O.box 824, Riga, LV-1010, Latvia Fax + 371 7027690

Addressee:

Kaspars PUBULIS, GRINDEKS, public JSC

Krustpils Street 53

Riga, LV-1057

Latvia

STATEMENT (R2)

Your code
PG/PT-MILD-1

Our code
P-03-87

Our date
2003-08-04

We would like to inform you regarding your aforementioned application on issuing of invention patent

- (21) Application P-03-87
(22) Date of filing 2003-08-04
(72) inventor
Ivars KALVIŅŠ, Lībiešu Street 25, Ikšķile, LV-5052, LV
Anatolijs BIRMANS, Ozolciema Street 46/3-15, Riga, LV-1058, LV
(71) applicant
GRINDEKS, public JSC, Krustpils Street 53, Riga, LV-1057, LV
(54) **3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Non-hygroscopic Salts, Method of Producing and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis**

(please, inform the Patent Office on noticed mistakes)

The Patent Office of the Republic of Latvia has received following documents:

application for issuing of patent for invention	3 copies
document on payment of application duty	LVL 50,- + LVL 150,-
description of invention	3 copies
claims of invention	3 copies
report on invention	3 copies
other documents	floppy disc

The State Register Department
Stamp: THE STATE REGISTER
PATENT OFFICE

Expert (signature) A.Dišlere

THIS APPLICATION IS RELATED TO	
<input type="checkbox"/> DISTRIBUTED APPLICATION	
[62] No. of BASIC APPLICATION	THE DATE OF BASIC APPLICATION
[74] REPRESENTATIVE (name, surname)	ADDRESS, STATE (CODE)
REGISTER No. No. of POWER OF ATTORNEY	TELEPHONE
DATE	
[70] ADDRESS OF CORESTONDENCE (NAME, SURNAME OF ADDRESSEE) Kaspars Pubulis	ADDRESS, POSTCODE Krustpils 53, Riga, LV-1057 Latvia
TELEPHONE 3717083506 FAX 3717139948	
APPENDIXES: 1. <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPTION OF INVENTION ON 10 PAGES 3 COPIES 2. <input checked="" type="checkbox"/> CLAIMS OF INVENTION ON 3 PAGES 3 COPIES 3. <input type="checkbox"/> DRAWINGS AND SIMILAR MATERIALS ON PAGES 3 COPIES 4. <input type="checkbox"/> TRANSLATIONS OF DOCUMENTS IN LATVIAN ON PAGES 3 COPIES 5. <input checked="" type="checkbox"/> SUMMARY 3 COPIES 6. <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENT ON PAYMENT OF DUTY 1 COPY 7. <input type="checkbox"/> DOCUMENT FOR RIGHTS ON PRIORITY 1 COPY 8. <input type="checkbox"/> RIGHTS TRANSFER AND OR SIMILAR DOC. 1 COPY 9. <input type="checkbox"/> POWER OF ATTORNEY 1 COPY 10. <input checked="" type="checkbox"/> OTHER DOCUMENTS (LIST): PC floppy disc 1	
SIGNATURE OF APPLICANT / REPRESENTATIVE NAME, SURNAME, POSITION (signature) Valdis Jākobsons, chairman of the board stamp place Date of Filing 2003-08-04 stamp	

PLEASE, DO NOT DECLARE ME AS THE AUTHOR OF THE INVENTION IN DOCUMENTS AND MATERIALS, WHICH REGARD TO ISSUING OF PATENT TO PRESENT INVENTION.

SIGNATURE, SIGNATURES _____

NAME, SURNAME

DESCRIPTION OF INVENTION

3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Non-hygroscopic Salts, Method of Producing and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis.

Present invention is related to non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate salts with common formula $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X^- is an acid anion selected from the group, which consists of hydrogen orotate, hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate and/or hydrogen pamoate, orotate, and galactarate, which differs from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate due its low hygroscopic properties and increased thermal resistance. This invention is related to the method of producing such salts to pharmaceutical formulations, which contain mentioned salts.

3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate is disclosed in USA Patent No.4481218.

It is well known that 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in its dihydrate form (this substance is known under its International Non-proprietary Name - Meldonium), is widely used as substance, which controls concentration proportions of carnitine and gamma-butyrobetaine, as well as the speed of beta-oxidation process of fatty acids in body (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I.* Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc. Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. *Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B.* The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).

Due to these properties, Meldonium (registered with the trade mark of „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®“) is extensively applied in medicine as an anti-ischemic un stress-protective drug if treating various cardio-vascular diseases and other pathologies connected with ischemisation of tissues (*R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky, A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, U.Kalninsh, I.Kalvinsh, L.Matveya, D.Urbane.* Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.)

However, one of the major drawbacks of this natural substance is that Meldonium, which, as crystalline, is a dihydrate, has rather extensive hygroscopic features. The mass of Meldonium dihydrate, already in 24 hours, under conditions of 100% humidity, because of water absorption, increases by 10% and form syrup-like substance.

Unfortunately, thermally Meldonium is not very stabile substance, because it rapidly loses water, which it has as crystal hydrate. In turn, the anhydrous form of Meldonium is unstable and extremely hygroscopic. In such form this compound rapidly changing colour and obtains unpleasant smell. Thus, hygroscopic feature and thermal instability of Meldonium crystal

hydrate are significant disadvantages, which restrict possibilities to produce different orally and externally usable drugs of this compound. Furthermore, a crystal hydrate of Meldonium actively dehydrates already at temperature of 40–45°C. This means that used for healing forms of present preparation, if containing crystal hydrate of Meldonium, is hardly to preserve in countries with hot climate.

Due to Meldonium crystal hydrate is not readily applicable for producing of drug forms, the aim of this invention was to find out other pharmacologically acceptable forms of Meldonium compounds, which would lack hygroscopic features and would be possible to preserve in any climatic zone for a long time period.

It is known, that usually betaines of amino acids are relatively stabile substances. It is likewise well known that these salts are readily soluble in water and, if pharmacologically acceptable salts are selected for obtaining these salts, biological activity of the latter usually does not differ from that of the initial compound.

However, Meldonium salts with monobasic, dibasic as well as tribasic pharmaceutically acceptable acids are as hygroscopic or even more, than dehydrate of Meldonium itself. Moreover, many of them cannot be obtained in crystalline form due to they form vitreous mass with different proportion of water in them.

The salts of both strong and weak acids, Meldonium sulfate, hydrogencchloride, acetate, lactate, citrate, fumarate, malonate, maleate as well as salts of many other pharmaceutically acceptable acids are hygroscopic. Therefore, use of these salts for producing of pharmaceutical compositions seemingly has no advantage to Meldonium dihydrate.

To our surprise, we found out that Meldonium salts of some pharmaceutically acceptable polybasic acids are exceptions in this regard, which appeared to be almost non-hygroscopic in spite of they are readily soluble in water. We observed that these compounds are quite stabile as well if preserved in room temperature for long time, as well as at temperatures exceeding 50 degrees Celsius. It was surprising to discover that as specific monobasic acid as orthoacid, are forming non-hygroscopic Meldonium salt. The most part of patented salts appeared to be more stable thermally than Meldonium dihydrate.

Orally used Meldonium is well absorbed; therefore these salts are more suitable for production of different formulations of drug dosage forms, rather than hygroscopic and thermally unstable Meldonium dihydrate. It was an astounding discovery because no theoretical underpinning suggests any difference of Meldonium orotate or polybasic acid hydrogen salts, which are also readily soluble in water, from other salts as to hygroscopicity.

To produce such salts can be used following approaches. Meldonium dihydrate is dissolved in water or other appropriate solvent, an equimolar quantity of a polybasic acid selected from the group of fumaric acid, phosphoric acid, aspartic acid, citric acid, lactic acid, maleic acid, oxalic

acid, or orotic acid (the latter is taken in semi-molar quantity) is added, and the mixture is stirred at temperature from 20 to 50 degrees Celsius till the corresponding salt is formed. At the second technological stage, Meldonium salts are evaporated to dryness if necessary. At the third technological stage, in case of need the obtained salts are re-crystallized from a suitable solvent.

The said salts can also be produced from the corresponding salts of Meldonium production intermediates, methyl- or ethyl-esters of 3(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, the latter being heated together with the corresponding acids in aqueous or aqueous-alcoholic solutions, and subsequent treatment, exertion and purification being performed by analogy with the first method of preparation.

The following examples illustrate, however does not limit preparation of Meldonium salts corresponding to present invention.

General method for producing of salt from meldonium dehydrate. Meldonium dihydrate and the acid are dissolved in small quantity of water at 40-50°C under stirring. The obtained solution is evaporated in vacuum at 40-50°C. Acetone or acetonitril is added to the formed mass (what predominantly is viscous syrup), and the mixture is grated. The precipitated crystalline mass is stirred in acetone or acetonitril during several hours, filtered off, washed with acetone or acetonitril, dried in vacuum at room temperature.

Sample hygroscopicity was tested by determining content of H₂O before the test and after 24 hours at humidity of 100% (keeping in a closed vessel over water). On such conditions, Meldonium dihydrate attaches 10% water (as to mass increase) during 24 hours. Water content was determined by titration after Fischer's method; in cases of substance diffusion it was determined by sample mass increase.

The claimed invention is illustrated by, but not restricted to the following examples of salts obtained by the above method:

Meldonium orotate (1:1). T_m 211-214°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.56 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.29 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.18 (1H, s, -CH=). Finding, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Computational, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53. Initial H₂O content in the sample was 0.3919%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

Meldonium phosphate (1:1). T_m 158-160°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Finding, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33. Computational, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47. Initial H₂O content in the sample was 0.0762%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

Meldonium fumarate (1:1). T_m 140-142°C. ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 2.57 (2H, t, CH₂); 3.29 (2H, t, CH₂); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.72 (2H, s, -CH=CH-). Finding, %: C 45.46; H 6.94; N 10.72. Computational, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Initial H₂O content in the sample was 0.18%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

Meldonium oxalate (1:1). T_m 123-125°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Computational, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86. Initial H_2O content in the sample was 0.1661%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 3.1211%.

Meldonium maleate (1:1). T_m 98-100°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Finding, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Computational, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Hygroscopicity test: Initial H_2O content in the sample was 0.387%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 4.6844%.

Meldonium orotate (2:1). T_m 148-150°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{}$). Finding, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Computational, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35. Initial H_2O content in the sample was 7.6175%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 6.4% due to absorbed water).

Meldonium mucate (galactarate; 2:1; $\times \text{H}_2\text{O}$). T_m 152-154°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 3.98 and 4.31 – two singlets of low intensity, protons of mucic acid. Finding, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Computational, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76. Initial H_2O content in the sample was 3.0414%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 7.6830%.

Meldonium pamoate (1:1; $\times \text{H}_2\text{O}$). Meldonium dihydrate (5.46 g, 30 mmol) and pamoic acid (5.82 g, 15 mmol) are mixed with water and acetone (15 + 15 ml), the formed suspension is evaporated, 30-40 ml toluene is added to the residual viscous mass, it is grated, and evaporation is repeated. If the residue is insufficiently dry, treatment with toluene is repeated. T_m 128-133°C (decomp.). ^1H NMR spectrum ($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.41 (2H, t, CH_2COO^-); 3.14 (2H, t, CH_2N); 3.25 (9H, s, Me_3N^+); 4.75 (2H, s, $-\text{CH}_2-(\text{pam.})$); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Finding, %: C 62.90; H 5.83; N 4.98. Computational, %: C 63.07; H 5.84; N 5.07. Initial H_2O content in the sample was 1.71%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 9% due to absorbed water.

Meldonium sulfate (2:1). T_m 180-182°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.60 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.30 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$). Finding, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Computational: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21. Initial H_2O content in the sample was 0.313%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 11.8% due to absorbed water.

Meldonium dichloroacetate (1:1). T_m 86-88°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-\text{CHCl}_2$). Finding, %:

C 35.13; H 5.85; N 10.10. Computational: C 34.92; H 5.86; N 10.18. Initial H₂O content in the sample was 1.17%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 12% due to absorbed water.

Meldonium mucate (galactarate; 1:1). T_m 152-154°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.47 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.26 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.71 and 3.98 – two singlets of low intensity, protons of the slightly soluble mucic acid. Finding, %: C 40.22; H 6.75; N 7.75%. Computational, %: C 40.22; H 6.79; N 7.86. Initial H₂O content in the sample was 1.98%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 12.8%.

Meldonium fumarate (2:1). T_m 156-158°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.53 (4H, t, 2 × CH_{2(mild)}); 3.29 (4H, t, 2 × CH_{2(mild)}); 3.35 (18H, s, 2 × Me₃N⁺); 6.65 (2H, s, –CH=CH– (fum.ac.)). Finding, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Computational, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Initial H₂O content in the sample was 1.5136%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 13.4707%.

Meldonium 2-aminoethane sulfonate (taurate; 1:1; ×1.5H₂O). T_m 190-193°C (with decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.38 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.18-3.30 (4H, m, NCH_{2(meld.)} + CH_{2(taur.)}); 3.34 (9H, s, Me₃N⁺); 3.42 (2H, t, CH_{2(taur.)}). Finding, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Computational, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75. Initial H₂O content in the sample was 9.4824%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 17.0854%.

Meldonium maleate (2:1). T_m 104-106°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.54 (4H, t, CH₂COO⁻); 3.30 (4H, t, CH₂N); 3.35 (18H, s, Me₃N⁺); 6.42 (2H, s, –CH=CH–). Finding, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Computational: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Initial H₂O content in the sample was 1.3595%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

Meldonium L-(+)-aspartate (1:1; ×2H₂O). T_m 146-148°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.49 (2H, t, CH₂COO⁻); 2.70-2.99 (2H, m, CH_{2(asp.)}); 3.27 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.95 (1H, dd, CHNH₂). Finding, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Computational, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33. Initial H₂O content in the sample was 12.5%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

Meldonium creatinate (1:1; ×3H₂O). T_m 227-228°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.38 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.03 (3H, s, NMe_(creatine)); 3.22 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.92 (2H, s, NCH_{2(creatine)}). Initial H₂O content in the sample was 15.8%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

Meldonium sulfate (1:1). T_m 98-100°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.62 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Finding, % C: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Computational: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13. Initial H₂O content in the sample was

1.4189%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 20% due to absorbed water.

Meldonium magnesium succinate (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (see Meldonium-magnesium tartrate). T_m 135-140°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 36.66; H 7.28; N 8.37. Computational: C 37.23; H 6.87; N 8.68. Initial H_2O content in the sample was 10.1215%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 20% due to absorbed water.

Meldonium magnesium citrate (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$) (see Meldonium-magnesium tartrate). T_m 195-200°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96. Computational: C 36.34; H 6.10; N 7.06. Initial H_2O content in the sample was 9.45%; after 24 hours maintenance at 100% humidity the sample diffused.

Many of Meldonium salts even after repeated treatment with dry acetone and prolonged exposing to cold, form viscous syrup-like or vitreous masses, for instance:

Meldonium citrate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldonium citrate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium succinate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldonium succinate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2\times\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.29 (4H, t, $2\times\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium adipate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2\times\text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.28-2.39 (4H, m, $2\times\text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.45 (4H, t, $2\times\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.24 (4H, t, $2\times\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.34 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium tartrate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}(\text{tart.ac.})$).

Meldonium lactate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}(\text{lact.ac.})$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}(\text{lact.ac.})$).

This invention relates also to pharmaceutical formulations containing at least one of the Meldonium salts described herein as pharmaceutical active and pharmaceutically acceptable solid or liquid excipients used in drug dosage form production. Solid formulations suitable for

producing dosage forms of oral introduction as well as syrups and solutions containing the claimed salts and excipients are preferable.

The following non-limiting examples illustrate the pharmaceutical formulation of salts for solid formulation for manufacturing tablets:

Non-hygrosopic Meldonium

according to the invention	500 mg
Starch	20 mg
Talc	10 mg
Ca-stearate	1 mg
Total	531 mg

The following non-limiting examples illustrate composition suitable for producing capsules is the following:

Non-hygrosopic	Meldonium salt
according to the invention	500 mg
Lactose	66mg
Starch	26 mg
Talc	7 mg
Ca-stearate	3 mg
Total	602 mg

In case if the active(s) are introduced by injections or orally in form of drops, syrup or beverage, the pharmaceutical formulation, according to this invention, shall contain a Meldonium salt in a ratio of 0,5 to 60%, by weight, and a pharmaceutically admissible solvent, for example, distilled water, an isotonic, glucose, or buffer solution.

In case when the active substance(s) is (are) inserted into tablets, caplets, pills, granules, powders, or capsules, they shall contain a Meldonium salt from 0.5 to 5 gr. per tablet, caplet, pill, capsule or one portion of powder or granules.

In case of transdermic introduction of the active(s), its(their) content in an cream, gel, solution, ointment or plaster shall be 0.5-40% by weight.

FORMULA OF INVENTION

1. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate salts with general formula: $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X-is acceptable for pharmaceutical use acid anion, selected from the group consisting of acid orotate, hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate, and/or hydrogen pamoate, orotate and galactarate, which differs from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate due to it has low hygroscopic properties and increased thermal durability.
2. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen orotate
3. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen fumarate
4. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen phosphate
5. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen oxalate
6. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen maleate
7. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen pamoate
8. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate orotate
9. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate galactarate
10. Salts with general formula: $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X-is acceptable for pharmaceutical use acid anion, selected from the group consisting of sulfate, dichloroacetate, hydrogen galactarate, fumarate, taurate, maleate, hydrogen aspartate, creatinate, hydrogen sulfate, magnesium succinate, hydrogen citrate, citrate, succinate, hydrogen succinate, adipinate, hydrogen tartrate and lactate, which differs from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate by increased thermal durability .
11. The pharmaceutical composition, due to along pharmaceutically acceptable carriers and (or) solvents, as the natural substances contains at least one 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate non-hygroscopic salt from claim 1.-10. 0.5-95%, by weight.
12. The pharmaceutical composition from claim 11, which differs as it is intended for oral or sublingual application and is in the form of tablets (with or without coating), capsules,

caplets, dragees, granules, powder or solution, which contains 0.01- 5.0 g of the active system in every tablet, capsule, dragee, granule or powder dose, or also as a 0.5-40% solution or syrup for oral application.

13. The pharmaceutical composition according to claim 11 or claim 12, which differs as its pharmaceutically acceptable carriers are chosen from the group of substances, which consists of stearic acid and its salts, lactose, glucose, saccharose, starch, talc, vegetable oils, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, aerosil, aromatizers, flavoring agents, colorants, ethyl alcohol and water, used separately or in combinations.
14. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which differs as it is used for parenteral application and is in a solution for injection, which contains 5-40% by weight of the active system and a pharmaceutically acceptable solvent.
15. The pharmaceutical composition according to claim 14, which differs as it is used wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from the group consisting of one or more of the following: distilled water, isotonic solution, buffer solution and glucose solution, used separately or in combinations.
16. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which differs as it is used for transcutaneous application of the active system in the form of an ointment, cream, gel, solution or plaster, which contains 0.5-40% by weight of the active system, and a pharmaceutically acceptable carriers.
17. The pharmaceutical composition according to claim 16, which differs as its pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of water, polyethylene glycols 400,1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators, stabilizers, porous polymer material, dimethylsulphoxide, alcohol and water, used separately or in combinations.
18. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which is used for rectal in form of suppositories or micro-clizmas, which contains 0.5-40% by weight of pharmaceutically acceptable carrier.
19. The pharmaceutical composition according to claim 18, which differs as its pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of water, polyethylene glycols 400,1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators and stabilizers, used separately or in combinations.
20. Salts according to the claim 1-10 production method, which differs as patentable salts are obtained from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate and corresponding pharmaceutically acceptable acid, then at temperature from 20-50°C mixing them in minimally possible amounts acceptable solvent, which is selected from the group of polar

solvents, which consist of water, acetone or dimetisulpoide, and after the end of reaction disposing the end product and purifying with known technological approaches.

SUMMARY

Are described new 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts and their production approach, as well as pharmaceutic compositions on their basis. The general formula of the salt is: $X^- (CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X- is an hydrogen anion selected from pharmaceutically acceptable group of acids. Especially appropriate for production of different medical forms is practically non-higroscopic acid salts: fumarate acid, phosphate acid, orotate acid, oxalic acid, maleic acid, pamoic acid 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts, as well as 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate ortorate and galactarate. In the invention is described new phamaceutic compositions, which contain non- prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts for oral, preneterial, subcutane, transdermal and rectal application.

At the place of practice, in Riga, 21 Blaumana Street, on January 16, 2006 by me, Sworn Notary DACE ČAKLĀ, hereby conformity of this copy with the presented document is certified. There were no amendments, exclusions, additions, erasures and other peculiarities to the presented document. Document for certification has been presented by a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA.

Sworn Notary does not inspect legality of the submitted documents issuance but inspects only accordance thereof with the presented documents (Notariate Law, Section 119).

Registered by No 1255

Collected:

the State Duty LVL 0,85

office remuneration LVL 5,10

VAT 18% LVL 0,92;

In total LVL 6,87.

L.S.

Sworn Notary

Dace Čaklā

I, a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA, certify, that translation from Latvian to English is correct.

A sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA *See*

At the place of practice, in Riga, 21 Blaumana Street, on January 16, 2006 by me, Sworn Notary Dace Čaklā, hereby is certified that before me the signature was acknowledged to be her own by a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA.

Documents whereon only authenticity of the signatures is certified have to be acknowledged to be private documents. Authenticity of signatures shall not be certified on the documents content whereof obviously being in conflict with the laws protecting public order, social morality or personal dignity. Sworn Notary shall familiarize herself with the document content only to the extent the said is required for determination of the above circumstances. Sworn Notary shall bear no responsibility for the document content (Notariate Law, Section 116).

Registered by No 1255

Collected:

the State Duty LVL 0,20

office remuneration LVL 2,25

VAT 18% from office remuneration LVL 0,41

In total LVL 2,86.



Sworn Notary

DACE ČAKLĀ

[Handwritten signature of Dace Čaklā]



33 (the by Dace Čaklā pages are
sewen and numbered

Sworn Notary

Dace Čaklā

[Handwritten signature of Dace Čaklā]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.